(Aus der oberfränkischen Heil- und Pflegeanstalt Bayreuth.)

Über

LUMINAL

und dessen Anwendung bei Geisteskranken.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

der

Königl. bayr. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Paul Reiss

königl. Hilfsarzt der oberfränkischen Heil- und Pflegeanstalt Bayreuth

---

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Mai 1912.

Halle a. S.
Heynemannsche Buchdruckerei, Gebr. Wolff

295

Von der medizinischen Fakultät genehmigte Dissertation.

Referent: Herr Professor Dr. Specht

Dekan: Herr Professor Dr. Jamin.

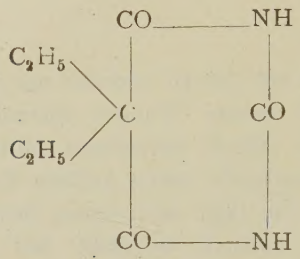
Meiner lieben Frau gewidmet.

Sonderdruck aus:
Psychiatrisch-Neurologische Wochenschrift.
Redigiert von Oberarzt Dr. Joh. Bresler, Lüben.
14 Jahrgang, Nr. 5, 1912/13, Seite 49—57.

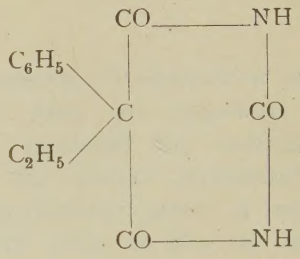
Die medizinische Fachpresse ist seit Jahren überfüllt mit Anpreisungen von alten und neuen, Wunder wirkenden Schlafmitteln und Sedativen, die jedoch souveränen Mitteln, wie Paraldehyd, Veronal und Skopolamin keine größere Konkurrenz zu bieten vermochten. Die Jagd nach neuen Schlafmitteln ist wohl in erster Linie dadurch veranlaßt, daß die Chemiker ein Ersatzmittel anzugeben erstreben, das möglichst wenige schädliche Nach- und Nebenwirkungen hervorruft, ein Umstand, der vom ärztlichen Standpunkt aus die weitgehendste Unterstützung finden muß. Und sollte auch das eine oder das andere Präparat in kurzer Zeit wieder verschwinden, der Forschungseifer erhält neue Anregung und baut und baut, bis er das gesteckte Ziel erreicht. Aufgabe des Arztes ist es hier, in einer möglichst genauen Kasuistik die Mittel durchzuprüfen und ihren Erfolg oder Mißerfolg eingehendst an seinem Krankenmaterial zu studieren. Denn nur eine umfangreiche Beobachtung und diese eine Anzahl von Jahren durchgeführt und mit anderen Beobachtungen verglichen, kann Aufklärung bringen.

Wenn ich im folgenden daran gehe, über ein neues Schlafmittel zu berichten, das im Kampf gegen das Skopolamin in erster Reihe stehen soll nach Ansicht seiner Darsteller, bin ich mir aus den angeführten Gründen wohl bewußt, daß meine Arbeit keine abschließende sein kann, daß ich bei der Kürze der mir zu den Untersuchungen zur Verfügung stehenden Zeit — sechs Monate — weder alle Vorteile noch alle Nachteile anzugeben imstande bin, schon aus dem einen Grunde, weil mir vergleichende Beobachtungen fehlen. Meine Arbeit kann nur einen Beitrag zur Kasuistik bilden.

Luminal stellt ein kürzlich von den Farbenfabriken vormals Friedrich Bayer & Co. in Elberfeld in den Handel gebrachtes Hypnotikum dar. Es ist seiner chemischen Zusammensetzung nach Phenyläthylbarbitursäure und unterscheidet sich von seinem nahen Verwandten, dem Veronal, dadurch, daß eine Äthylgruppe durch eine Phenylgruppe ersetzt ist, wie nachfolgende Formel zeigt.



Veronal.



Luminal.

Luminal kommt in den Handel in Form der reinen Säure als Tabletten zur internen Verabreichung und als phenyläthylbarbitursaures Natrium, das in H_2O sehr leicht löslich ist, für subkutane Injektionen.

10- bis 20 prozentige Lösungen dieses Salzes können ohne Gefahr der Zersetzung zwei Minuten aufgekocht werden und halten sich acht bis zehn Tage vollständig klar. (Auf die Abnahme der Wirkung werde ich später zu sprechen kommen.) Bei längerem Stehen erleiden diese alkalischen Lösungen eine geringfügige Zersetzung in der Weise, daß ein Molekül Kohlensäure austritt unter Bildung von Phenyläthylacetylharnstoff, der nur schwach hypnotische Eigenschaften besitzt. Von einer Abfüllung der Lösung in Ampullen mußte abgesehen werden, da sich bei Sterilisation unter Druck schon nach kurzer Zeit Ablagerungen bemerkbar machten.

Als ich von meinem Chef, Herrn Direktor Dr. J. Hock, zu den ersten Versuchen veranlaßt wurde, war mir bekannt, daß Vorversuche mit dem damals Hyp genannten Mittel an der psychiatrischen Klinik in Cöln (Prof. Dr. Aschaffenburg) ein günstiges Resultat ergaben.

Es sollte Luminal eine sicher und prompt Schlaf machende Wirkung ausüben; es sollten keinerlei Folgeerscheinungen sich zeigen; ein Erfolg wäre nicht nur bei Agrypnie, sondern auch bei heftigen Erregungszuständen Geisteskranker zu beobachten. Nach Lage des Falles sei das Mittel auch leicht subkutan zu verwenden und würde sich insbesondere bei erregten und widerspenstigen Patienten bewähren.

Durch die zu den Versuchen einladende Firma war mir weiter eine Arbeit von Dr. Impens aus dem pharmakologischen Laboratorium der Farbenfabriken zugänglich, deren eingehendere Besprechung bei einer ersten Veröffentlichung wohl gestattet sein dürfte.

Impens berichtet nämlich über Tierversuche. Er verwandte dabei das Natriumsalz der Phenyläthylbarbitursäure und verabreichte davon den Tieren eine 10- bis 20prozentige Lösung per os, subkutan und intravenös. Er fand, daß sich die Phenyläthylbarbitursäure bei den verschiedenen Versuchstieren als ein intensiv wirksames Hypnotikum erwies. Die Substanz habe einen genügend sauren Charakter, um mit Alkalien Salze zu geben, welche die Gewebe nicht ätzen, da sie nicht übermäßig in Wasser hydrolysieren.

Beim Frosch wurde eine Dosis von 0,01 g in den Rückenlymphsack injiziert und ein 10 bis 15 Stunden währender Schlaf erzielt. Die Atmung nahm ab; die Herzaktion wurde etwas verlangsamt. Die Erholung trat glatt ein und machte schnelle Fortschritte.

Bei der Katze erwies sich eine Dosis von 0,2 g pro Kilo Lebendgewicht als letal. „Eine 2630 g schwere Katze bekam um 9 Uhr 35 Minuten per os in ungelöster Form 0,526 g. Nach zehn Minuten war sie stark schläfrig, nach zwanzig Minuten stellte sich ein ruhiger leichter Schlaf ein. Um 6 Uhr war der Zustand derselbe; der Schlaf war gut, aber nicht sehr tief. Am nächsten Tage war der Schlaf fest, die Atmung unbeschädigt. Während der beiden folgenden Tage entwickelte sich eine tiefe Narkose, welche am Ende des vierten Tages in Kollaps überging und zum Tode führte.“ Eine Dosis von 0,1 g pro Kilo erzeugte allmählich einen tiefen, festen Schlaf, erwies

sich jedoch nicht mehr als letal. Bei diesen Katzenversuchen zeigte sich, daß der Schlaf erst allmählich fester wurde, bis zum dritten Tage dauerte und dann langsam sich lösend einem lockeren Schlafe Platz machte. Meist am vierten Tage war die Katze wieder wach, am fünften ganz munter. Selbst kleine Dosen, die per os gegeben wurden, brachten einen ziemlich festen Schlaf ohne Schädigung der Atmung und des Kreislaufes. Der Schlaf soll selbst hier noch am nächsten Tage gedauert haben. Eine der kleinsten Dosen, die verabreicht wurde, 0,05 g pro Kilo, bewirkte nach 20 Minuten Schlaf, der bis zum nächsten Morgen anhielt. Erst nach 48 Stunden wurde die Katze ganz munter. Die kleinste applizierte Dosis, 0,02 g pro Kilo, rief nur Schläfrigkeit hervor. Ausdrücklich konstatiert Impens, daß die Wirkung trotz der Löslichkeit und trotz der subkutanen Injektion bei der Katze außerordentlich langsam eintritt. Demgegenüber falle die protrahierte Wirkung auf, indem auf die Periode des Schlafes oft eine verschiedene Tage dauernde Schläfrigkeitsperiode sich bemerkbar mache. Im Allgemeinbefinden scheine keine Veränderung einzutreten; die Tiere hätten trotz der Schläfrigkeit einen starken Appetit entwickelt. Bei Katzen sei bewiesen, daß als Dosis efficax eine solche von 0,03 bis 0,025 g pro Kilo, als Dosis letalis eine solche von 0,125 g pro Kilo in Betracht komme.

Weitere Versuche wurden zu dem Zwecke angestellt, die Schädigungen nachzuweisen, die eine wiederholte Einspritzung von einer zur Erzeugung von Schlaf mehr als genügenden Dosis mit sich bringe. Die Tiere standen drei bis fünf Tage ständig unter dem Einflusse des Schlafmittels; das Allgemeinbefinden erschien nicht beeinflußt. Sofort nach dem Erwachen begannen die Tiere zu fressen, ja sie nahmen öfters Nahrung in halbschlafendem Zustand auf. Im ausgeschiedenen Harn ließ sich kein Eiweiß nachweisen.

Beim Kaninchen lagen die Verhältnisse ähnlich. Hier ließ sich jedoch, wenn das Tier mehrmals nacheinander injiziert wurde, eine gewisse Kumulation nachweisen; dauerte der Schlaf bei der ersten Einspritzung nur einige Stunden, so währte er nach

der folgenden zwei Tage. Dabei blieb aber das Tier gesund, verlor die Freßlust nicht, hatte kein Eiweiß im Urin.

Auch beim Hunde ließ sich, wenn ein gewisses Minimum überschritten wurde, eine deutliche Kumulation feststellen. Erhielt ein 14 600 g schwerer Hund eine Dosis von 1 g, so schlief er nur kurze Zeit. Dieselbe Dosis bewirkte nach Verlauf von zwei Tagen neuerdings injiziert, einen dreitägigen Schlaf. Eine Dosis von 0,5 bis 0,6 g brachte bei dem gleichen Hunde keine Kumulationserscheinungen mehr hervor. Diese Menge, nämlich 0,035 g pro Kilo, wird vom Hunde täglich glatt ausgeschieden.

Die einzelnen Funktionen des Organismus werden von der Phenyläthylbarbitursäure, wenn keine zu hohen Dosen Anwendung finden, nicht in bemerkenswerter Weise beeinträchtigt. Die Atmung wird etwas verlangsamt, bleibt aber tief und regelmäßig. Nach hohen Dosen sah man Pausen in den Atembewegungen und Verlangsamung in der Herzaktion. Mittlere Dosen beeinflußten weder die Atembewegung, noch die Herztätigkeit, noch den Blutdruck.

Impens zieht aus seinen Tierversuchen den Schluß, daß die Phenyläthylbarbitursäure ein intensiv wirksames, als Natriumsalz auch subkutan verwendbares Hypnotikum darstellt, welches eine gewisse Zeit benötigt, um seine Wirkung auszuüben, und Kumulationserscheinungen erst nach Verabreichung von Dosen, welche höher als 0,035 g pro Kilo sind, entfalten kann. (Also erst nach Verabreichung von 2 g bei einem 60 kg schweren Menschen, wenn man die am Hunde gefundenen Zahlen auf den Menschen übertragen darf.) Die Wirkung ist nach kleinen Dosen eine nicht zu lange, bei mittleren Dosen ist sie als protrahiert zu betrachten. Es scheinen kleinere Dosen als beim Veronal zu genügen. Der Spielraum zwischen wirksamer und tödlicher Dosis ist ein reichlicher.

Soweit Impens.

Zu meinen Versuchen wurde mir von den Farbenfabriken sowohl die reine Säure zur Verfügung gestellt in Form von Tabletten von je 0,2 g, die in der Mitte zum Zwecke der leichteren Teilung mit einer tiefen Rinne versehen sind und in Wasser sehr rasch zerfallen, als auch das Natriumsalz der Säure,

das ein ganz feines, weißes Pulver darstellt. Die Tabletten haben, wie die Versuchspersonen angaben und Verfasser sich selbst überzeugte, einen stark säuerlichen Geschmack. Das Natriumsalz löst sich in Wasser ohne jeglichen Rückstand. Zum Gebrauche des Salzes zur Injektion stellte ich mir durch Auflösen von 10 g Luminal in 50 g Aqua destillata bei gewöhnlicher Zimmertemperatur eine 20 prozentige Lösung her. Kurz vor der Injektion brachte ich die benötigte Menge im Reagenzglase rasch zum Kochen. Ich konnte dadurch, daß ich den verbleibenden Rest auf verschiedene Zeiten verteilte, jederzeit die Wirkung der Lösung genau verfolgen. Ich möchte schon an dieser Stelle erwähnen, daß ich bis zum sechsten Tage einschließlich nie irgendwelche Abnahme der Wirkung, auch keine anderen Erscheinungen als bei der Injektion der frischen Lösung konstatieren konnte, daß sich also mit anderen Worten die Lösung unverändert sechs Tage hält und gebrauchsfähig erweist. Bis zum achten Tage nahm die Wirkung langsam ab, um vom zehnten bis zwölften Tage an selbst bei stärkeren Dosen fast ganz auszubleiben. Von diesem Zeitpunkte an ließ sich am Boden des Glases ein spärlicher, weißlicher, sich nicht mehr lösender Niederschlag feststellen.

Das phenyläthylbarbitursaure Natrium diente mir ausschließlich zu subkutanen Injektionen. Ich machte dabei auch die Erfahrung, daß die Injektion keinerlei lokale Reizung hervorbringt und nicht schmerzhafter ist als eine Morphininjektion. Nur bei Lösungen, die älter als 14 Tage waren, wurde zeitweilig noch am zweiten Tage über stechende und brennende Schmerzen geklagt und erschien die Injektionsstelle in kleinem Umkreis gerötet und infiltriert, trotz Anwendung der strengsten Asepsis. Nach Verlauf von ungefähr acht Tagen ließ sich an der betreffenden Injektionsstelle ein kirschkerngroßes, deutlich verdicktes, derbes Infiltrat feststellen, das beständig blieb, bei Palpation den Eindruck von solidem Narbengewebe machte, sich nach außen nicht weiter dokumentierte und keinerlei Schmerzen verursachte. Nachdem ich dieses Verhalten der Lösung festgestellt hatte, brachte ich keine Lösung, die älter als sechs Tage war, mehr zur Anwendung.

Bei der Verabreichung der Tabletten, wobei, um eine Kontrolle gegenüber der subkutanen Injektion zu haben, in gleichgelagerten Fällen die gleichhohe Dosis wie bei der entsprechenden Injektion gegeben wurde, ließ ich nach der Einnahme teils kalten, teils heißen dünnen Teeaufguß nachtrinken. Wurde wegen des säuerlichen Geschmackes die Einnahme verweigert, so gab ich die Tabletten in Oblaten.

Von der Fabrik wurde mir als wirksamste Dosis für Frauen, schwächliche und ältere Mannspersonen 0,3 bis 0,4 g, für Männer 0,4 bis 0,5 g angegeben.

Die Ausprobung des Mittels geschah derart, daß neben einer genauen Beobachtung des Schlafes — die Versuchspersonen befanden sich auf den Wachabteilungen — dem Allgemeinbefinden erhöhte Aufmerksamkeit zugewendet und für eine zuverlässige Kontrolle der Herz- und Atemtätigkeit gesorgt wurde, sowie fortlaufende Urinuntersuchungen und Blutdruckmessungen stattfanden.

Zur besseren Beobachtungsmöglichkeit wurden sehr viele Verabreichungen am frühen Morgen gegeben. Ich wollte dadurch nach dem Vorgange von Bresler (Psych.-Neurol. Wochenschrift, 1906, Nr. 6) anstreben, sowohl ein Zusammentreffen der Wirkung mit dem natürlichen Schlafbedürfnis am Abend zu vermeiden, als auch selbst länger die Versuchspersonen vor Augen zu haben, als dies bei gelegentlichen Nachtvisiten der Fall sein kann. Die Tiefe des künstlichen Schlafes konnte so besser studiert werden. Als Gradmesser diente mir zum großen Teile die Unruhe der Mitkranken; doch brauchte ich am Tage auch vor der Erzeugung großer Geräusche nicht zurückzuschrecken. Zudem bot sich bei diesem Verfahren Gelegenheit, das Verhalten von Versuchspersonen, die aus dem Schlafe gerissen wurden, genau zu beobachten.

Der Eintritt der Wirkung des Luminal gestaltete sich sehr verschieden und konnte ich bei den verschiedenen Ordinationen noch keinen ganz einheitlichen Typus feststellen. Meine Erfahrung geht dahin, daß nicht die Höhe der Dosis für den Eintritt der Wirkung maßgebend ist, sondern die Art der Anwendung. Bei subkutaner Verwendung selbst hoher Dosen

scheint der Eintritt des Schlafes im allgemeinen wie wir auch bei den Tierversuchen gesehen haben, etwas später einzutreten als bei interner Darreichung. Es trat bei einer derartigen Anwendung der Schlaf erst ein nach Verlauf von einer Stunde, in nicht gerade seltenen Fällen sogar nach zwei bis drei Stunden. Gab ich Luminal per os, so ließ sich, wenn mit kaltem Teeaufguß gegeben, ebenfalls eine Verzögerung feststellen, die sich ungefähr in den angegebenen Zeiten bewegte. Anders lagen die Verhältnisse, wenn ich heißen Tee nachtrinken ließ. Hier zeigte sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle schon nach 15 Minuten die Wirkung. Als Regel dürfte sich sonach über den Eintritt der Wirkung im allgemeinen feststellen lassen, daß im Durchschnitt der Schlaf nach ungefähr einer Stunde eintritt. Dieser Zeitraum ist zu verkürzen, wenn man unmittelbar nach der Einnahme eine heiße Flüssigkeit nachtrinken läßt. Aus der langsam eintretenden Wirkung ergibt sich der Schluß, daß Luminal zur Herbeiführung von Wirkung für die Nacht am besten bald nach dem Abendessen verabreicht werden soll.

Die ersten Erscheinungen, die sich nach Einnahme des Mittels zeigten, traten für gewöhnlich nach einer halben Stunde ein und äußerten sich fortschreitend in Müdigkeit, Mattigkeit, Bedürfnis nach Ruhe. Dann kam ein taumelnder Gang hinzu und das Schlafbedürfnis trieb selbst die unruhigsten Patienten in die Betten. Zweimal konnte ich dagegen ein deutliches Exzitationsstadium feststellen und trat bei diesen Fällen auch kein Schlaf ein. Ich führte diese Wirkung auf eine zu geringe Dosis zurück; denn bei einer Steigerung der Dosis konnte ich am nächsten Tage keine Erregung, wohl aber das Eintreten von Schlaf innerhalb der gewöhnlichen Zeit feststellen.

Der Schlaf selbst war anfänglich ein oberflächlicher, vertiefte sich jedoch schon nach kurzer Zeit bedeutend. Der größte Lärm auf der Abteilung — ich erwähne nur fortgesetztes Schlagen und Stoßen gegen die Türen — brachte die meisten Versuchspersonen nicht zum Erwachen. Wurden die Kranken ja einmal wach, so zeigten sie sich sehr benommen, kannten sich nicht recht aus, blieben im Bett und schliefen bald wieder ein.

Der erzielte Schlaf war von sehr langer Dauer. Ein sechs-

bis neunstündiger Schlaf, in der Regel sogar ein acht- bis neunstündiger und noch darüber, war für gewöhnlich das Resultat.

Beistehende Tabelle stellt das Ergebnis meiner ersten hundert Anwendungen dar. Mit guter Wirkung ist ein Schlaf bezeichnet nicht unter sieben Stunden, mit schwächerer Wirkung ein Schlaf nicht unter fünf Stunden.

Art der Wirkung	Gute Wirkung	Schwächere Wirkung	Ohne Wirkung	
Tabletten 0,2 g	3	2	—	5
Tabletten 0,3 g	22	6	1	29
Injektion 0,1 g	1	—	—	1
Injektion 0,2 g	30	12	3	45
Injektion 0,3 g	19	1	—	20
Summe	75	21	4	100

Es ergibt sich aus dieser Zusammenstellung, daß ich 96% Erfolg sah. Aus der Tabelle ergaben sich mir weiterhin Schlüsse auf eine richtige Dosierung, die ich, nachdem ich mich bei diesen Vorversuchen von der allgemeinen Wirkung überzeugt hatte, zu ergründen versuchte. Ich beobachtete nun, mit welcher kleinsten Gabe sich bereits ein ausreichender Schlaf erzwingen ließ, und fand, daß schon bei einer großen Zahl von Kranken eine Dosis von 0,1 g genügte, gleichgültig ob subkutan oder intern verabreicht. Diese Dosis brachte gewöhnlich eine volle Wirkung bei Fällen, wo das Einschlafen erschwert oder verzögert war oder wo sich nur ein geringfügiges Schlafbedürfnis bemerkbar machte. Ich erwähne hier Fälle von Agrypnie des Seniums, von nervöser Schlaflosigkeit, von nächtlicher, halluzinatorisch bedingter Unruhe. Daneben leistete mir Luminal in dieser Dosis vorzügliche Dienste bei einer Anzahl zwar nicht erregter aber ungemein reizbarer Epileptiker, die einen langen, jedoch nicht sonderlich tiefen Schlaf hatten und — bei dem unvermeidlichen Lärm auf überfüllten Wachabteilungen — eine jede Störung ihres Schlafes mit einer Gewalttätigkeit begleiteten. Durch Abgabe von Luminal in der Dosis von 0,1 g konnte ich hier den Schlaf entsprechend vertiefen und diese Kranken — sit venia verbo — gewissermaßen mit der Zwangsjacke ums Gehirn festlegen. Patienten, die diese Dosis erhielten, zeigten einen

Schlaf, der dem physiologischen sehr nahe kam. Der Schlaf war traumlos, ruhig und tief. Atmung und Herztätigkeit erschienen nicht im geringsten beeinflußt. Die Pupillen waren sehr enge. Die Personen fühlten sich nach dem Schlaf sehr frisch und gekräftigt, äußerten Zufriedenheit über die vorzügliche Ruhe. Es bestanden nicht die geringsten Neben- und Nachwirkungen: keine Benommenheit, keine Übelkeit, kein Brechreiz. Durstgefühl oder Trockenheit im Hals ließ sich nach der Einnahme des Mittels in keinem Falle feststellen. Der Appetit nach dem Erwachen war stets ein sehr reichlicher. Eine derartige kleine Dosis konnte natürlich bei erregten Kranken nicht genügen. Eine bessere, wenn auch noch nicht absolut sichere Dosis, die mir viele schöne Erfolge brachte und ebenfalls keinerlei Nebenwirkungen erwies, war eine solche von 0,2 g. Ich glaube, daß sich diese Dosis in der Allgemeinpraxis am besten bewähren wird.

Bei einer Dosis von 0,3 g war die Wirkung auch bei größeren Erregungen eine unverkennbar gute, wenn auch nicht alle Fälle die gleich intensive Wirkung zeigten. Ich gab weiterhin Luminal noch bis zu einer Dosis von 0,7 g. Es handelte sich dabei um höchste Erregungen, bei denen, wie von früheren Versuchen in der Anstalt bekannt ist, Paraldehyd 10,0, Veronal 1,0, Trional 2,0, Skopolamin 0,002 neben Dauerbädern völlig wirkungslos waren. Hier sah ich nun öfters bei einer Dosis von 0,5 bis 0,7 g geradezu staunenswerte Erfolge; waren diese Kranken früher zu Zeiten ihrer Erregung eine wahre Crux — mußten doch sogar eigene Wachen hierfür eingesetzt werden —, so konnte durch Verabreichung von Luminal fast mit absoluter Sicherheit für die Nachtruhe garantiert werden.

Es zeigte sich jedoch bei Abgabe von höheren Dosen, daß der Gebrauch von Luminal nur mit Vorsicht und unter genauer individueller Berücksichtigung erfolgen darf. Mehrere dahingehende Erscheinungen hatte ich schon bei einer Dosis von 0,3 g zu beobachten Gelegenheit. Luminal übt nämlich in diesen Dosen eine derartige hypnotische Wirkung aus, daß man von der ganz ungewöhnlich protrahierten Wirkung oft völlig verblüfft ist. Selbst nach deren Verklingen bringt Luminal noch kalmierende Wirkung hervor, die ich in manchen Fällen noch bis

zum dritten, ja vierten Tag verfolgen konnte. Wenn diese Eigenschaft auch zur Vorsicht mahnt, so stellt sie hinwiederum auch einen der größten Vorzüge des neuen Schlafmittels dar. Ich selbst habe an meinen Patienten noch mit keinem anderen Hypnotikum eine derartige Wirkung gesehen. Und bei den Versuchspersonen handelte es sich nicht um frische Fälle, sondern um langjährige Anstaltsinsassen, deren Erregungen in den Krankengeschichten niedergelegt waren, deren Erregungen bisher nie auf eine solche Art und Weise zu beeinflussen waren.

Wenn ich im ersten Teile meiner Arbeit die Tierversuche von Impens genauer ausführte, so hatte dies seinen Grund darin, daß ich bei meinen Versuchen ähnliche Verhältnisse beim Menschen fand. Es war nicht nur der Schlaf sehr verlängert — ein zwölfstündiger Schlaf war keine Seltenheit —, die Patienten zeigten sich noch nach dem Erwachen sehr müde; sie hatten das Gefühl der Mattigkeit und Kraftlosigkeit in allen Gliedern; sie blieben ruhig im Bett liegen, während sie sonst dem Personal durch ihre psychomotorische Unruhe ungeheuer zu schaffen machten: sie lagen meist in ruhigem Halbschlaf, kannten sich nicht recht aus, das Sensorium war etwas benommen. In der darauf folgenden Nacht trat der früher nie erreichte Schlaf gewöhnlich spontan ein. Die Patienten entwickelten dabei tagsüber guten Appetit; ich hörte keine Klagen über Kopfschmerzen oder Übelkeiten, sah auch nie Erbrechen. Nach einem erquickenden Schlaf stellte sich sodann am zweiten Tage ein rasches Verlieren dieser Erscheinung ein. Der ganze zweite Tag stand unter dem Einfluß der kalmierenden Wirkung; erst am dritten Tage kam die Erregung allmählich wieder zum Durchbruch.

Ich führe diese Wirkung einmal auf die Höhe der Dosis zurück, schließe aber gleichzeitig daraus, daß der Abbau der Phenyläthylbarbitursäure im Körper sehr langsam vor sich gehen muß. Ausdrücklich möchte ich jedoch hervorheben, daß diese Erscheinungen nur bei Kranken zu beobachten waren, deren Körper infolge von langandauernder und lebhaftester Erregung erheblich geschwächt war. Bei vollkräftigen Personen konnte ich neben einer einige Zeit anhaltenden kalmierenden Wirkung keine weiteren Nebenerscheinungen nachweisen.

Hauptsächlich derartige Fälle wurden von mir eingehendst untersucht. Die Reflexe waren nach Lage des Falles nicht erloschen. Die Atmung war ruhig, tief, verlangsamte sich während der ganzen Dauer der Wirkung nicht, zeigte insbesondere keine Pausen. Die Herztätigkeit war jederzeit eine ganz normale, erschien in keiner Hinsicht gestört. Die Kontroile des Pulses zu den verschiedenen Zeiten ergab jedesmal die gleiche Frequenz, den gleichen Rhythmus, die gleiche Füllung. Die Körperausscheidungen wurden regelmäßig betätigt. Mehrere hundert Harnuntersuchungen, chemisch und mikroskopisch ergaben die völlige Intaktheit der Nieren; nicht die geringste Reizwirkung konnte nachgewiesen werden. Nur einmal fand ich im Urin Spuren von Eiweiß; doch konnte dieser Fall sofort ausgeschieden werden, da bei der betreffenden Patientin sich noch im Laufe des Tages heftiges Fieber einstellte und eine Plegmone zum Ausbruch kam.

In der Mehrzahl der Fälle wurde eine systematische Blutdruckmessung durchgeführt. Schon einige Zeit vor der Einnahme von Luminal wurden zu diesem Zwecke die physiologischen Schwankungen bei den einzelnen Individuen mit dem Apparat von Riva-Rocci festgestellt. Stündliche Messungen nach der Einnahme des Schlafmittels ergaben, daß der Blutdruck bei Dosierung bis 0,4 g überhaupt unverändert blieb. Bei höheren Dosen war eine ganz minimale Abnahme zu verzeichnen.

In keinem Falle schien mir das Allgemeinbefinden gestört.

Gab ich Luminal am Morgen, so fand ich, daß ich zur Herbeiführung der Wirkung eine etwas höhere Dosis geben mußte als am Abend, was wohl damit zusammenfällt, daß am Abend die Wirkung des Schlafmittels sich mit dem natürlichen Schlafbedürfnis verbindet.

Kumulationserscheinungen konnte ich bei den verabreichten Dosen in keiner Weise beobachten. Eher war das Gegenteil der Fall, daß eine gewisse Gewöhnung eintrat. So habe ich einige Fälle zu verzeichnen, wo durch eine Gabe von 0,2 oder 0,3 g ein vorzüglicher Schlaf erzielt wurde. Wurde jedoch die gleiche Dosis an mehreren hintereinanderfolgenden Tagen gegeben, so war die ursprüngliche Wirkung nicht mehr festzustellen. Der Schlaf trat zwar innerhalb der gleichen Zeit ein; doch währte

er nur eine kürzere Zeit. Über ein gewisses Minimum jedoch ging er nie herab. Bei rasch aufeinanderfolgenden Gaben stellte sich demnach keine Dauerwirkung mehr ein.

Was nun die Fälle betrifft, bei denen kein Schlaf selbst bei Dosen von 0,3 g eintrat, so ließ sich hier eine je nach der Stärke der Dosis verschieden lange Zeit anhaltende, nicht zu übersehende, beruhigende Wirkung konstatieren. In den meisten derartigen Fällen steigerte sich der Effekt bis zur Schläfrigkeit. Im Bette blieben die meisten Kranken. Von einem vollständigen Versagen im eigentlichen Sinne des Wortes kann also keine Rede sein.

Ich konnte ferner drei Fälle beobachten, wo Luminal bei längerem Gebrauche direkt abkürzend auf die Dauer der Erregung wirkte, wo ich die eingetretene rasche Besserung und Heilung nach Lage des einzelnen Falles großenteils auf die sedative Wirkung zurückführen muß. Obwohl ich hier die Dosis öfters enorm steigerte, konnte ich trotzdem keine schädlichen Folgen nachweisen.

Wie ich schon erwähnte, konnte ich in der Wirkungsweise bei interner und subkutaner Verabreichung keinen Unterschied erkennen. Der Erfolg war bei gleichgelagerten Fällen in der gleichen Dosis stets der gleiche. Wenn ein Unterschied besteht, so ist er vielleicht darin gegeben, daß nach meinen Beobachtungen der Eintritt der Wirkung bei interner Darreichung früher stattfindet als bei subkutaner. Beide Ordinierungen erwiesen sich mir als gleich wertvoll. Ich hatte weder bei der subkutanen noch bei der internen Anwendung irgendeine Nebenwirkung im Allgemeinbefinden zu konstatieren.

Angewendet habe ich Luminal bei meinen Versuchen bei Fällen von Agrypnie auf verschiedener Basis. Ich habe bereits erwähnt, daß sich Luminal in diesen Fällen sehr gut bewährte. Daneben sah ich gute Erfolge bei den Erregungen der Epilepsie und der progressiven Paralyse, bei langandauernden manischen und katatonischen Erregungen und depressiven Phasen sowie bei hysterischen Exaltationen. Delirante standen mir zu den Versuchen leider nicht zur Verfügung. Die eigentliche Domäne des Luminal dürfte, soweit meine Untersuchungen

wenigstens in Betracht kommen, das Gebiet der Erregungen sein; denn schon mit Dosen, die z. B. unter der wirksamen Dosis des Verwandten des Luminals, des Veronals, liegen, wurden Erfolge erzielt, wo noch bei Veronal 1,0 keine Wirkung zu sehen war. Ich halte Luminal dem Veronal nicht nur für ebenbürtig, ich ziehe es direkt vor, weil allem Anscheine nach eine geringere Dosis eine größere Wirkung hervorruft. Gegenüber dem Skopolamin ist zu erwähnen, daß zwar die Wirkung bei subkutaner Injektion sich verzögert, daß sie aber fast eben so sicher ist und doch nicht die ungünstigen Neben- und Nachwirkungen des Skopolamin zeigt. Zudem wäre bei Luminal der Spielraum von der wirksamen Dosis bis zu derjenigen, die die starken Nachwirkungen zeigt, ein genügend großer.

Ich halte für sicher, daß meine Nachprüfer zu ähnlichen Resultaten gelangen.

Ziehe ich das Ergebnis aus meinen Versuchen, so kann ich konstatieren, daß sich Luminal bei Geisteskranken vorzüglich bewährt. Es bietet schon in geringen Dosen eine zuverlässige Gewähr, wirkt wenn auch nicht allzurasch, so doch prompt und sicher. In den von mir angewendeten mittleren Dosen stellen sich keine unangenehmen Neben- und Nachwirkungen ein; bei höheren Dosen ist mit einer gewissenhaften Auswahl vorzugehen, da bei der langsamen Ausscheidung die hypnotische Wirkung einen eminent protrahierten Charakter aufweist. Völlige Versager sind fast nie zu verzeichnen; an Stelle des Schlafes tritt wenigstens eine beruhigende Wirkung. Ein erheblicher Vorteil des Luminal ist ferner, daß sein Natriumsalz ohne langwierige Vorbereitungen zu subkutanen Injektionen verwendet werden kann.

Der Wirkungskreis eines Schlafmittels pflegt stets ein sehr weiter zu sein. In der Allgemeinpraxis macht sich dafür vielleicht ein größerer Bedarf geltend als in den Anstalten für Kranksinnige. Auch hier wird sich Luminal zweifellos durchsetzen, ich hege die Ansicht, daß die Allgemeinpraxis mit kleineren Dosen auskommen wird, als es mir möglich war, um bei geisteskranken Frauen — denn die Versuche wurden meist an Frauen angestellt — Schlaf zu erzielen, ein Unterfangen, das manchem Psychiater vielleicht selbst schon schlaflose Stunden gebracht.

Wird Luminal unter den nötigen Kautelen gegeben, ist es meines Erachtens ganz ungefährlich. Ich bin der Anschauung, daß die Einführung von Luminal in den Arzneischatz aufs wärmste zu begrüßen ist. Für Veronal und Skopolamin wird es in manchen Fällen ein scharfer Konkurrent sein.

Schließlich sei es mir noch gestattet, an drei Tabellen die Einwirkung von Luminal auf geistige Arbeit graphisch darzustellen. Ich gebe gerade diese drei Tabellen, weil hier an der gleichen Dosis Luminal, nämlich 0,3 g, die weitgehendsten individuellen Unterschiede sich bemerkbar machten. Die drei Personen waren unter völlig gleiche Versuchsbedingungen gestellt. Sie hatten unter Benutzung der Kraepelin'schen Rechenhefte jeweils morgens um 8 Uhr fortlaufend einstellige Zahlen zu addieren. Es wurde zwanzig Minuten gerechnet; nach 10 Minuten wurde eine Pause von 2 Minuten eingeschoben. Die Versuchspersonen rechneten vier Tage lang zur Übung; am Abend des vierten Tages (um 6 Uhr) erhielten sie je 0,3 g Luminal.

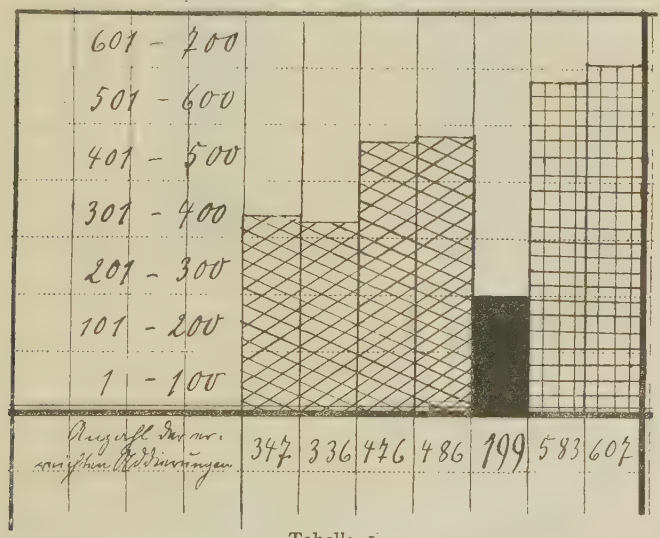


Tabelle 1.

Fall I. Fünfzigjährige Frau mit seit Jahren periodisch wiederkehrenden depressiven Erregungen. Leichter Grad von Demenz. Geringes Schlafbedürfnis. Ganz tiefer Schlaf von 9

Uhr abends bis 8 Uhr morgens. Nach dem Erwachen starke Müdigkeit, taumelnder Gang. Kann den ganzen Tag über ihre gewohnte Handarbeit nicht verrichten; schläft immer wieder ein. In der folgenden Nacht sehr erquickender Schlaf. Die Leistung

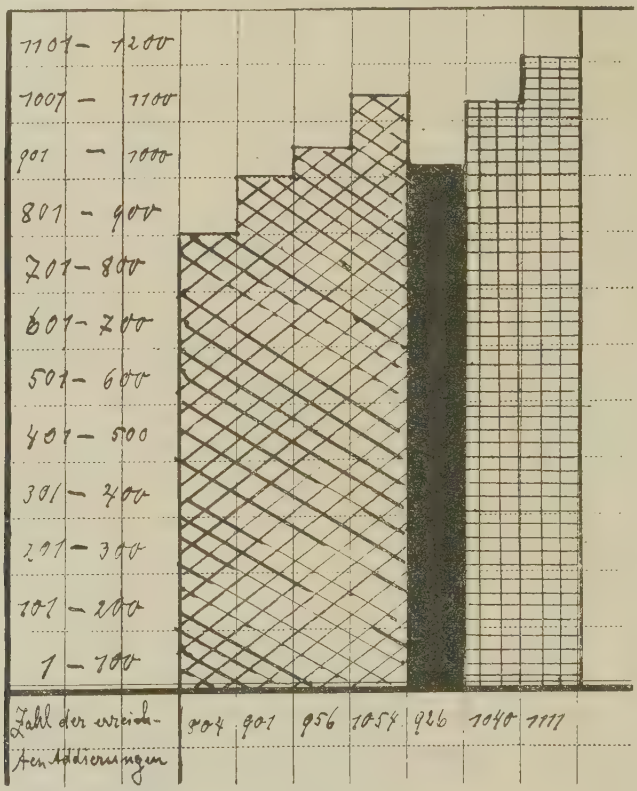


Tabelle 2.

bleibt am fünften Versuchstage der körperlichen Müdigkeit entsprechend weit unter der Norm, ist sogar viel geringer als am ersten Versuchstage, wo noch keine Übung vorhanden war. Nach der zweiten Nacht unter dem Einflusse der Erholung ist eine deutliche Steigerung der Leistungsfähigkeit zu verzeichnen. Die protrahierte Wirkung dauerte demnach über den unmittelbar folgenden Tag nicht hinaus. Versuchsperson befand sich in keiner Erregung. Die Dosis war zu groß gewählt.

Fall II. Sechzehnjähriger jugendlicher Psychopath; sehr intelligent, zeigt gleichmäßiges Ansteigen der Arbeitskurve infolge der Übung. Auf Luminal unruhiger Schlaf, der erst gegen Morgen tief wurde, mußte geweckt werden, nahm mit gutem Appetit das Frühstück, schlief darauf sofort wieder ein. War zur gewöhnlichen Zeit des Rechenversuches nicht aus dem Schlaf zu bringen. Rechnet zwei Stunden später als an den anderen Tagen. Mußte sich dabei — nach eigener Angabe — sehr zusammennehmen, um nicht wieder einzuschlafen. Leistung zu dieser Zeit der des zweiten Versuchstages entsprechend. Bis Mittag allmähliches Abnehmen der Müdigkeit. Guter Appetit; verrichtet nachmittags wieder schwere körperliche Arbeit. Dosis auch hier etwas zu hoch.

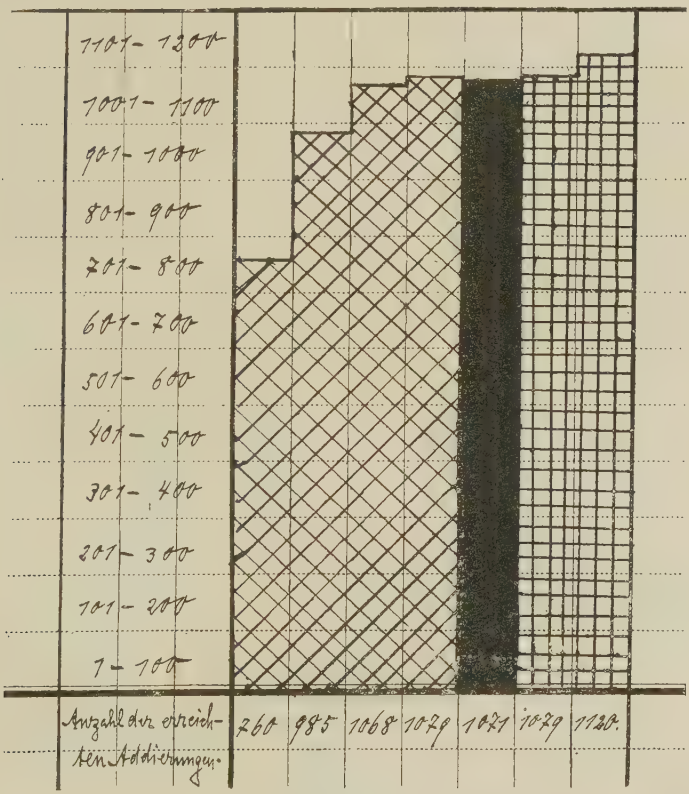


Tabelle 3.

Fall III. Typische Dementia praecox bei gebildetem, intelligentem, dreißigjährigem Manne; typisches Ansteigen der Übungskurve; ausgiebiger Schlaf nach Luminal, während sonst über große Schlaflosigkeit geklagt wurde. Erwacht am Morgen sehr frisch, zeigt nur unbedeutende Schwankung der Leistung. Keinerlei Nachwirkung. Dosierung hier richtig.

Schlußfolge: Bei richtiger Dosierung keine Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit, bei zu großen Dosen Hemmung, die jedoch bei meinen Versuchen nicht über den unmittelbar folgenden Tag hinausgeht. Keine Dauerhemmung.

Nachtrag.

Während der Abfassung der Arbeit ereignete sich auf meiner Abteilung ein Fall, der unbedingt erwähnt werden muß.

Bei einer 23jährigen Hysterika, die seit ihrer Aufnahme in die hiesige Anstalt, Juli 1910, ohne Anfälle war, setzten plötzlich Anfälle ein, die sich in raschester Reihenfolge in Serien von 25 bis 30 Anfällen entwickelten und zum Status hystericus führten. Da die Anfälle bis zum heutigen Tage noch bestehen, bot sich mir hier eine günstige Gelegenheit, die Wirkung der verschiedenen Hypnotica zu verfolgen. Aus der nebenstehenden Tabelle ist ersichtlich, daß Luminal neben der Chloroformtropfnarkose die beste und nachhaltigste Wirkung hervorbrachte. Es zeigte sich hier auch, daß trotz einer ohnehin geschwächten Herztätigkeit eine einmalige Gabe von 0,8 g und eine Tagesgabe von 1,5 g keine schädliche Allgemeinwirkung erzeugte. Verhältnismäßig schnell gegenüber den anderen Schlafmitteln trat Schlaf ein. Die Herzaktion wurde nicht gestört. Nach dem Erwachen sistierten die Anfälle ganz oder traten nur in geringen Mengen und in leichterer Art und Weise auf. In einem Zeitraum von 14 Tagen wurde 6,3 g Luminal gegeben, ohne daß eine kumulierende Wirkung zum Vorschein kam. Die hypnotische und kalmierende Wirkung dagegen trat in hervorragendem Maße hervor.

Zum Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Specht für die gütige Übernahme des Referates und Herrn Direktor Dr. J. Hock für die Anregung zu dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Datum 1912	Anfälle		Schlafmittel bei		Bemerkungen
	bei Tag	bei Nacht	Tag	Nacht	
5. IV.	174	3	Amylenhydrat 6,0 g, mehrstündige Chloroformtropfnarkose	Chloroformtropfnarkose	Anfälle sehr schwer; Pat. schreit und stöhnt, sobald die Narkosenwirkung verschwindet
6. IV.	18	6	Morgens: Chloroformtropfnarkose; Mittags: Luminal 0,5 g	—	Sechsstündiger Schlaf; hernach ruhig
7. IV.	22	11	—	Paraldehyd 5,0 g	Nachts sehr störend
8. IV.	—	—	6h a. m. Luminal 0,5 g	—	Ruhig und reichlicher Schlaf
9. IV.	—	21	Luminal 0,6 g	Nachmittags u. Abends: Skopolamin hydrobrom. 0,001	Gegen Nachmittag sehr laut; geht aus dem Bett; schlägt um sich; Nachts 3 Stunden unruhig
10. IV.	19	3	zweimal Luminal 0,5 g	Luminal 0,5 g	Ruhig; Anfälle bedeutend schwächer
11. IV.	3	2	Paraldehyd 5,0 g	Luminal 0,5 g	Morgens sehr laut; auf Paraldehyd kein Schlaf
12. IV.	—	—	—	Skopolamin hydrobrom. 0,001	Ruhig; schläft die Nacht durch

Datum 1912	Anfälle bei Tag	Anfälle bei Nacht	Schlafmittel bei Tag	Schlafmittel bei Nacht	Bemerkungen
13. IV.	4	10	—	Paraldehyd 5,0 g	Ruhig
14. IV.	45	12	Luminal 0,5 g	Luminal 0,6 g	Aufgeräumte Stimmung; Nachts achtstündiger Schlaf
15. IV.	22	—	—	Luminal 0,8 g	Tags viel unruhig; schläft die ganze Nacht ohne Anfälle
16. IV.	13	13	Paraldehyd 5,0 g	Luminal 0,5 g (5 Tage alte Lösung)	Anfälle wieder schwerer; reichlicher Schlaf
17. IV.	23	23	Skopolamin hydrobrom. 0,001	Skopolamin hydrobrom. 0,001; Paraldehyd 5,0 nach Mitternacht	Wie Tags vorher
18. IV.	36	15	Skopolamin hydrobrom. 0,001	Paraldehyd 5,0 g	Tagsüber ruhig; Nachts zeitweise unruhig
19. IV.	49	—	—	Luminal 0,8 g (Abends 7 h)	Schläft von $7\,^1/_2\,^h$—$^1/_2\,7\,^h$; Nachts kein Anfall; von $7\,^h$ a. m. ab bis $11\,^h$ a. m. 11 Anfälle
20. IV.	11	—	—	—	—

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 11. Januar 1883 zu Deggendorf in Niederbayern als Sohn des Hutmachermeisters Xaver Reiß und dessen Ehefrau Anna geb. Münichsdorfer, besuchte die Volksschule und das Gymnasium in Straubing und erhielt am 14. Juli 1902 das Reifezeugnis. Dem Studium der Medizin widmete ich mich an den Universitäten Leipzig 6 Semester, Würzburg 2 Semester und München 4 Semester. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich in Leipzig Ende Mai 1905, die ärztliche Prüfung in München am 16. März 1909. Den Vorschriften des praktischen Jahres genügte ich durch eine achtmonatliche Tätigkeit an der Heil- und Pflegeanstalt Deggendorf und eine viermonatliche Tätigkeit am Domkapitel'schen Krankenhause in Regensburg. Meine Approbation als Arzt ist datiert vom 30. März 1910. Seit 1. April 1910 bin ich als kgl. Hilfsarzt an der Heil- und Pflegeanstalt Bayreuth angestellt.